長期餵食六味地黃丸對大鼠被動迴避學習反應之影響

謝明村　吳啟瑞　鄭頌仁　林立偉　蔡汎修
中國醫藥學院　中國藥學研究所

Running title：六味地黃丸對被動迴避學習反應之影響

摘　要

本研究將六味地黃丸以水進行抽取後，以被動迴避反應探討六味地黃丸對藥物誘發學習獲得障礙之作用，且併用可改變 acetylcholine、serotonin 等神經活性之藥物，進一步探討其作用機轉。結果顯示：六味地黃丸水抽取物〈0.1、0.01 g/kg〉連續口服二週後，對 scopolamine〈SCOP〉及 *p*－chloroamphetamine〈PCA〉誘發之學習獲得障礙均具改善作用。另於任何劑量下，六味地黃丸水抽取物不具鎮靜、鎮痛或降低運動量作用。

六味地黃丸水抽取物〈0.1g/kg〉連續給藥二週後，對 PCA 誘發學習獲得障礙之改善作用，可被5－HT_{1A}接受器致效劑8－OH－DPAT 或5－HT_2接受器致效劑 DOI 所阻斷；而對 SCOP 誘發學習獲得障礙之改善作用，可部分被 M－SCOP 所拮抗。

綜合以上結果，顯示六味地黃丸確具改善藥物誘發學習獲得記憶障礙之作用。其作用機轉可能係經由突觸後5－HT_{1A}接受器及5－HT_2接受器降低腦內 serotonin 神經系統活性，亦可能經由活化周邊神經系統所致。

關鍵詞：六味地黃丸，被動迴避學習反應，scopolamine，*p*－chloroamphetamine

前　言

老年痴呆症是一種廣泛性腦機能障礙，對人的記憶、人格、行為和情緒均有影響，有報告指出，65歲以上，每20人中有1人；80歲以上，每5人中有1人會被老年痴呆症所困擾。因此，探討老年痴呆症之防治，實為當今醫藥界刻不容緩之工作。痴呆症患者知覺正常，但由於不明原因引起腦部損傷，造成進行性的記憶力減退，其主要特徵是常忘記最近發生的事情，日常生活之活動量下降。目前，

臨床上對於老年痴呆症之治療，大多採對症療法，主要以修復受損傷之腦組織及提高腦代謝活性為目的，如：ergosteroid mesylate。然這些腦代謝賦活劑於高劑量或長期服用時，會有失眠、不安及譫語惡化、心跳緩慢及姿態性低血壓等不良副作用產生[1]。因此，尋找對學習記憶有所助益且副作用少之理想藥物，以改善老年痴呆症患者記憶力的減退，實為目前刻不容緩的工作。

學習記憶大致可分成三個階段，即學習獲取、記憶鞏固及記憶再現[2]。自1971年 Deutsh J.A.之研究報告指出，於學習後突觸後乙醯膽鹼接受器之細胞膜對乙醯膽鹼之敏感性增加，因而導致記憶形成；但當敏感性降低或受阻礙時，便發生健忘之現象[3]；由此，確立了乙醯膽鹼神經系統在學習記憶形成過程中，確實扮演著重要的角色。於近幾年來更進一步研究乙醯膽鹼神經系統之致效劑及抑制劑對學習記憶之影響，發現其致效劑 arecoline 及前驅物 choline、lecithin 均可增強學習記憶，而其抑制劑 scopolamine 則有阻礙學習記憶之作用；且於近幾年之研究顯示，其影響主要在學習獲取階段[4]。其次，於脊椎動物之學習行為模式研究中，中樞 serotonin 常扮演一負向調節角色，且其完整性對學習記憶甚為重要[5]；PCA 為 serotonin 釋出促進劑，其可活化中樞 serotonergic system 活性，於訓練前投與可誘發大鼠學習獲得障礙[6]。

中醫方劑為我國古聖先賢臨床經驗的累積，陶弘景之傷寒論最早有方劑之記載，至明·李時珍之本草綱目總共收載萬餘方，為我國豐富的醫療資源寶庫。中醫對於老年痴呆症之臨床用藥上多以補氣寧神為主，主以促進腦部血液流通，防止或減少腦動脈硬化及腦血栓形成，然對於其藥理機轉則大多未見有探討。著者因此進行本研究，擬從我國豐富的方劑寶庫中找出具有促進學習記憶之中藥方劑。

腎也者，主骨生髓，生理上之主要表現有三：一是骨骼強健，體力耐久而強用：二是髓海充盈，思維敏捷，耐久而強用；三是動作靈敏。而歸腎藥約佔總體抗衰老藥之一半，在長生不老、輕身延年藥物之統計中，歸腎藥亦佔百分之六十至百分之七十；另在老年痴呆症之用藥中，亦以利濕、滋腎養陰、溫腎壯陽等歸腎藥之使用率最頻繁[7]。因此，著者從中醫補養類方劑中選用主治「腎怯，囟開不合，神不足…」之六味地黃丸進行研究，本方由熟地黃、山茱萸、山藥、茯苓、澤瀉及丹皮等六味藥所組成；方中以熟地滋腎填精為君：山茱萸及山藥補益脾肝腎而固精為臣：茯苓滲脾濕、澤瀉瀉腎火及丹皮瀉肝火為佐[8]。現代之藥理研究中已發現六味地黃丸具抗衰老及抗氧化之作用[9]、[10]。因此，本研究擬將六味地黃丸以水抽提後，以被動迴避學習反應來探討六味地黃丸採水粗抽物對 scopo-

lamine 及 *p*－chloroamphetamine 誘發學習記憶障礙之作用及其相關機制；另因在被動迴避儀之實驗中仍受大鼠運動活性（鎮靜作用）及對電刺激引起的痛刺激反應影響（鎮痛作用），因此本研究另輔以自發運動量及電痛閾值之測定。

材料與方法

一、實驗藥材

本實驗所用六味地黃丸之組成藥材，經生藥學鑑定，確定其基原如下：

1. 熟地黃為玄參科多年生植物地黃*Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鮮或乾燥塊根。
2. 山藥為薯蕷科多年生植物薯蕷*Dioscorea opposita* Thunb. 的乾燥根莖。
3. 山茱萸為山茱萸科多年生植物山茱萸*Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. 的乾燥成熟果肉。
4. 茯苓為多孔菌科真菌茯苓*Poria cocos* (Schw.)Wolf 的乾燥菌核。
5. 澤瀉為澤瀉科多年生植物澤瀉*Alisma orientalis* (Sam)Juzep. 的乾燥塊莖。
6. 丹皮為毛茛科多年生植物牡丹*Paeonia suffruticosa* Andr. 的乾燥根皮。

二、實驗藥材之製備

本研究將上述實驗藥材依中醫方劑組成之比例〈熟地黃：山藥：山茱萸：茯苓：澤瀉：丹皮＝8：4：4：3：3：3〉，以水浸潤之，並於50℃下迴流抽取四～五次，每次約四小時，合併抽取液，經減壓濃縮乾燥後，即得六味地黃丸水粗萃取物〈LW_W〉。六味地黃丸水粗萃取物以 RO 逆滲透水溶解，在實驗前新鮮配置，並於連續給藥二週的最後一次給藥後60分鐘給予訓練。

三、實驗試藥

Scopolamine hydrobromide〈SCOP〉、*p*－chloroammphetamine〈PCA〉、Scopolamine methylbromide〈M－SCOP〉、1－（2，5－dimethOxy 4－iodophenyl）－2－aminopropane〈DOI〉均購自 Sigma，實驗前以生理食鹽水溶解。

8－hydroxy－2－（－di－n－propylamino）tetralin hydrobromide〈8－OH－DPAT〉購自 RBI，實驗前亦以生理食鹽水溶解，並添加0.5% ascorbic acid 以防止氧化。

四、實驗動物

本實驗所使用之動物為 Sprague－Dawley 系雄性大白鼠，體重200～250公克。

五、對大白鼠避暗學習反應之影響

本實驗是使用「條件反應測定裝置」〈Muromachi Kikai Co. Ltd., Japan〉，此裝置分成兩部份：實驗箱〈Shuttle Box〉係為一經中間閘門分隔為相同大小二室〈48×20×30cm〉的箱子及其控制器〈MCU－101 Controller, Muromachi Kikai Co.Ltd., Japan〉；在實驗裝置處置上，於相同大小二室之其中一室上方置一20W 之電燈泡，將相同大小二室區分為明暗二室，中以門閘控制；而於實驗步驟上，先將大白鼠置入明室，同時開啟閘門，以大白鼠在90秒內進入暗室者，供做本實驗。

訓練期：將篩選過之大白鼠，置入明室，同時開啟閘門，待大白鼠進入暗室後，關閉閘門，同時於底板通以電流〈1 mA, 2 sec〉，待電刺激後5秒，自暗室取出大白鼠，歸回飼養籠。

測定期：於訓練後24小時，再將大白鼠置入明室，同時並開啟閘門，記錄大白鼠在明室之滯留時間〈step－through latency, STL〉。當於明室之滯留時間大於5分鐘〈300秒〉時，則稱大白鼠之學習記憶能力正常[11]。

六、六味地黃丸對藥物誘發避暗學習反應障礙物質之影響

六味地黃丸經兩週長期給藥後，於最後一次口服給藥60分鐘進行訓練，再與下述之誘發學習記憶障礙物質併用，依前法，將大白鼠放入明室，於進行訓練後，歸回飼養籠；待24小時後，將大白鼠再次置入明室，進行測定，記錄大白鼠於明室之滯留時間。病理對照組給予下述之誘發學習記憶障礙物質。而空白對照組則給予 vehicle。

誘發學習障礙：SCOP（1 mg/kg，i.p.），於訓練前30分鐘給藥[11]。

PCA（2.5mg/kg，i.p.），於訓練前30分鐘給藥[11]。

七、六味地黃丸改善 SCOP 或 PCA 誘發被動迴避學習反應障礙之作用機轉

六味地黃丸經兩週長期給藥後，於最後一次口服給藥60分鐘進行訓練，再與誘發學習障礙物質 SCOP（1mg/kg，i.p.）或 PCA（2.5 mg/kg，i.p.），另並與下述之藥物併用後，依前法，將大白鼠放入明室，於進行訓練後，歸回飼養籠；待24小時後，將大白鼠再次置入明室，進行測定，記錄大白鼠於明室之滯留時間。病理對照組給予下述之誘發學習記憶障礙物質。而空白對照組則給予 vehicle

。本實驗所使用於探討大白鼠記憶物質之劑量及時間為：8－OH－DPAT（0.025mg/kg，i.p.）於訓練前30分鐘給藥；DOI（0.02mg/kg，i.p.）於訓練前30分鐘給藥[12]。M－SCOP（0.3mg/kg，i.p.）於訓練前30分鐘給藥[13]。

八、對大白鼠自發運動量之影響

運動量之測定是使用「動物運動量測定裝置」（1－Opto－Varimex－3 Animal Activity Meter, USA），記錄大白鼠經兩週長期口服六味地黃丸後之各種活動行為的變化（包括垂直、水平走動，站立，及移動總距離等）。使用雄性大白鼠，每組6隻。實驗分一次給藥組及一週長期給藥組，一次給藥組，於口服給藥55分鐘後放入此裝置內適應5分鐘，再開始記錄，觀察並連續記錄2小時。連續給藥組，於連續給藥一週之最後一次口服給藥後55分鐘，放入此裝置內適應5分鐘，再觀察並連續記錄2小時。對照組均給予 vehicle[11]。

九、對大白鼠電痛閾值之影響

將大白鼠於「條件反應測定裝置」之儀器中，依序以下列之電流（0.6、0.7、0.8、0.9、1.0mA）進行2秒鐘電刺激，並以15秒鐘依序提昇電流強度，大白鼠經兩週長期口服六味地黃丸後60分鐘，將大白鼠置於儀器中，記錄大白鼠跳躍或叫聲時之電流強度。每組8隻。對照組給予 vehicle[12]。

十、統計學分析

本實驗所得之數據，自發運動量及電痛閾值實驗，均以 one－way ANOVA 分析其變異數，再以 Scheff's multiple range test 檢定，統計並分析其間差異之顯著性，凡 P 值小於0.05以下時，則認為有統計意義。而於被動迴避反應實驗，則以 non－parameter 統計，並以 Kruskal－Wallis 單因子變異數分析檢定其間差異之顯著性，凡 P 值小於0.05以下時，則認為有統計意義。

結　果

一、兩週連續餵食 LW_W 對藥物誘發被動迴避學習障礙之影響

訓練前30分鐘投予 SCOP〈1.0mg/kg，i.p.〉，可縮短大鼠在明室之滯留時間，誘發大鼠學習獲得障礙。LW_W 經二週連續口服給藥後，於0.01、0.1g/kg劑量下對 SCOP 誘發之大鼠學習獲得障礙均具改善作用〈$P<0.01$，$P<0.001$〉〈Fig 1〉。訓練前30分鐘投予 PCA〈2.5mg/kg，i.p.〉，可縮短大鼠在明室之滯留時間，誘發大鼠學習獲得障礙。LW_W 經二週連續口服給藥後，於0.01、0.1g/kg劑量下對 PCA 誘發之大鼠學習獲得障礙均具改善作用〈$P<0.01$，$P<$

0.001〉〈Fig 2〉。

二、Serotonergic 致效劑暨周邊拮抗劑對兩週連續餵食 LW_W 改善 PCA 誘發被動迴避學習障礙作用之影響

LW_W〈0.1g/kg，p.o.〉經二週連續給藥後，可改善 PCA 誘發大鼠學習獲得障礙，此作用可被突觸後5－HT_{1A}接受器致效劑8－OH－DPAT〈0.025mg/kg，i.p.〉所阻斷〈P＜0.01〉〈Fig 3〉；亦可被突觸後5－HT_2接受器致效劑DOI〈0.02mg/kg，i.p.〉所阻斷〈P＜0.01〉〈Fig 4〉。其次，LW_W〈0.1g/kg，p.o.〉經二週連續給藥後，可改善 SCOP 誘發大鼠學習獲得障礙，此作用可被周邊拮抗劑 M－SCOP〈0.3mg/kg，i.p.〉所阻斷〈P＜0.01〉〈Fig 5〉。

三、兩週連續餵食 LW_W 對大鼠自發運動量之影響

LW_W〈0.01、0.1g/kg〉經二週連續口服給藥，對大鼠自發運動量並不具抑制作用〈Fig 6〉。

四、兩週連續餵食 LW_W 對大鼠電痛閾值之影響

如 Table 1所示，LW_W 連續兩週口服給藥，對大鼠在電流刺激下之退縮強度及跳躍或叫聲之反應強度與正常組均無差異〈P＜0.05〉，正常大鼠產生退縮反應之電流強度為0.75±0.03，產生跳躍或叫聲反應之電流強度為0.88±0.01。

討　論

首先，乙醯膽鹼神經系統之致效劑及抑制劑對學習記憶之影響，發現其致效劑 arecoline 及前驅物 choline、lecithin 均可增強學習記憶，而其抑制劑 SCOP 則有阻礙學習記憶之作用；且於近幾年之研究顯示，其影響主要在學習獲取階段[4]。本研究於訓練前投與 SCOP 亦可縮短大鼠在明室之滯留時間，造成學習獲得障礙，證實學習獲得過程需乙醯膽鹼神經系統之參與。兩週連續給藥方面，LW_W 於任何劑量〈0.01、0.1g/kg〉對 PCA 誘發之學習獲得障礙均具改善作用。其次，於脊椎動物之學習行為模式研究中，中樞 serotonin 常扮演一負向調節角色，且其完整性對學習記憶甚為重要[5]；PCA 為 serotonin 釋出促進劑，其可活化中樞 serotonergic system 活性，於訓練前投與可誘發大鼠學習獲得障礙[6]。本研究於訓練前投與 PCA 亦可縮短大鼠在明室之滯留時間，造成學習獲得障礙，證實學習獲得過程需 serotonergic system 之參與。兩週連續給藥方面，LW_W 於任何劑量〈0.01、0.1g/kg〉對 PCA 誘發之學習獲得障礙均具改善作用。

另在被動迴避學習反應中，大鼠的行為如：運動量及痛覺等均會影響大鼠之

操作及實驗結果的評估，故本實驗繼續進行 LW_W 鎮痛作用及小鼠鎮靜作用之評估。首先，在電痛閥值實驗上，不論在任何劑量下，LW_W 在兩週連續給藥後，對電痛閥值均不影響。至於，在大鼠自發運動量上，LW_W 在任何劑量下進行兩週連續給藥，亦不影響大鼠之自發運動量。所以，我們推論六味地黃丸改善 PCA 及 SCOP 誘發學習獲得障礙之作用，可能直接作用於學習記憶過程，而非影響其他非記憶過程之動物行為。

已知5－HT 接受器可分為5－HT_1、5－HT_2、5－HT_3、5－HT_4、5－HT_5、5－HT_6、5－HT_7等七大類。根據研究發現5－HT_{1A}及5－HT_2接受器致效劑會經由調節 Cholinergic 及 non－cholinergic heteroreceptor 而減低動物之被動迴避學習反應[14]。此外，Muramastu 等亦指出活化5－HT_2接受器將會抑制 hippocampal slices 之 acetylcholine 釋放減少，造成學習記憶障礙[15]。雖然 Ogren 在其研究中曾指出，PCA 所誘發之學習獲得障礙僅與5－HT_2接受器有關[6]；但近期之研究陸續顯示，許多5－HT 接受器亞型均參與學習記憶過程；1994年 Cheng 等證實，於明暗室測定中，serotonin 所導致之行為抑制作用，主要是經由5－HT_{2A}、5－HT_{2C}及5－HT_3受器參予調控所致，去抑制作用則與5－HT_4接受器有關[16]；1995年 Eglen 報告，5－HT 接受器致效劑可改善 atropine 所誘發之學習行為操作障礙[17]；最後，1993－1994年間，許多報告則指出5－HT_{1A}接受器會參與 stress related information 過程，而其致效劑8－OH－DPAT 則可經突觸後5－HT_{1A}接受器活化 serotonin 神經系統活性，造成動物之 working memory 及被動學習反應障礙[18]。因此，本研究進行以下實驗，以進一步探討 LW_W 改善 PCA 之作用機轉。結果顯示，LW_W〈0.1g/kg〉兩週連續給藥後，對 PCA 誘發學習獲得障礙之改善作用，可被低於誘發障礙劑量〈0.025mg/kg〉之突觸後5－HT_{1A}接受器拮抗劑8－OH－DPAT 及低於誘發障礙劑量〈0.02mg/kg〉之突觸後5－HT_2接受器拮抗劑 DOI 所拮抗。因此，推論 LW_W 對 PCA 誘發大白鼠學習獲得障礙之改善作用可能係經非選擇性作用於突觸後5－HT_{1A}接受器及5－HT_2接受器，拮抗其接接受器之活性所致。

最後，周邊神經及內分泌系統在學習與記憶功能上扮演一調節角色。因此，本實驗於訓練前合併投與 SCOP 及周邊乙醯膽鹼接受器拮抗劑 M－SCOP 以探討六味地黃丸與周邊神經系統之關係。結果發現，LW_W 在兩週長期給藥下，對 SCOP 誘發學習獲得障礙之改善作用會被 M－SCOP 所拮抗，因此推測，LW_W 改善 SCOP 誘發學習獲得障礙之作用，應部分與周邊乙醯膽鹼接受器有關。

綜合上述結果，在被動迴避學習反應中六味地黃丸水粗抽取物兩週連續給藥，確具改善藥物誘發學習獲得障礙之作用。其改善學習獲得障礙機轉部分，可能係經經由突觸後5－HT_{1A}接受器及5－HT_2接受器降低腦內 serotonin system 活性所致及活化周邊神經系統。

謝　辭

本研究承行政院衛生署研究計劃（CCMP88－RD－023、CCMP89－RD－031）之經費補助，謹此誌謝。

參考文獻

1.Moos WH, Davis RE, Schwarz RD, Gamzu ER: Cognition activators. Med Res Rev 1988;8:353－391.

2.Rosenzweig M, Bennett EL: Modulation of memory: Basic processes and modulatory influences in the stages of memory formation. In: Neurobiology of learning and memory, edited by Lynch G, Mcgaugh JL, Weinberger NM, Guilford publishing, New York, 1984;263－289.

3.Deutsh JA: The cholinergic synapse and the site of memory. Science 1971;174: 788－794.

4.Sprits AM: Mechanisms of memory disturbance during stages of memory acquisition and fixation. Neurosci Behav Physiol 1989;19:387－92.

5.Essman, WB: Serotonin in learning and memory. In:Clinical pharmacology of learning and memory, edited by Essma WB, Spectrum Public Inc.: New York, 1983;43－67.

6.Ogren SO, Johansson C: Separation of the associative and non－associative effects of brain serotonin released by *p* － chloroamphetamine: dissociable serotoninergic involvement in avoidance learning, pain motor function. Psychopharmacology 1985;86:12－26.

7.周慎：老年性痴呆的用藥及組方規律探討。陝西中醫1993；14(8)：374－375。

8.許濟群、王綿之：方劑學之補益劑，六味地黃丸，人民衛生出版社，北京1995；266－271。

9.孫淑英：六味地黃丸抗衰老作用機理探討（綜述）。北京中醫藥大學學報1994

；17(4)：48－49。

10.王禾、張建華：六味地黃丸（湯）的藥理研究。北京中醫1996；(1)：53－54。

11.Wu CR, Hsieh MT, Liao J: *p* － Hydroxybenzyl alcohol attenuates learning deficits in the inhibitory avoidance task: involvement of serotonergic and dopaminergic systems. Chin. J. Physiol. 1996;39(4):265－273.

12.Hsieh MT, Wu CR, Hsieh CC: Ameliorating effect of *p* － hydroxybenzyl alcohol on cycloheximide － induced impairment of passive avoidance response in rats: Interactions with compounds acting at 5 － HT_{1A} and 5 － HT_2 receptors. Pharmacol. Biochem. Behav. 1988;60(2):337－343.

13.Hsieh MT, Wu CR, Lin LW, Hsieh CC, Tsai CH: Reversal caused by *n* － butylidenephthalide from the deficits of inhibitory avoidance performance in rats. Planta Medica 2001;67:38－42.

14.Riekkinen P Jr: 5－HT1A and muscarinic acetylcholine receptors jointly regulate inhibitory avoidance behavior. Eur J Pharmacol 1994;262:77－90.

15.Muramastu M, Tamaki－Ohashi J, Usuki C, Araki H, Aihara H: Serotonin－2 receptor － mediated regulation of release of acetylcholine by minaprine in cholinergic nerve terminal of hippocampus of rat. Neuropharmacology 1988;27:603－609.

16. Cheng CHK, Costall B, Kelly ME, Naylor BJ: Actions of 5 － hydroxytryptophan to inhibit and disinnibit mouse behaviour in the light/dark test. Eur. J. Pharmacol. 1994;255:39－49.

17.Eglen RM, Wong EHF, Dumuis A, Bockaert J: Central 5－HT_4 Receptors. TIPS 1995:16:391－398.

18.Mendelson SD, Quartermain D, Francisco T, Shemer A: 5－HT1A receptor agonists induce anterograde impairment of passive avoidance response in mice through a postsynaptic mechanism, Eur J Pharmacol 1993;236:177－82.

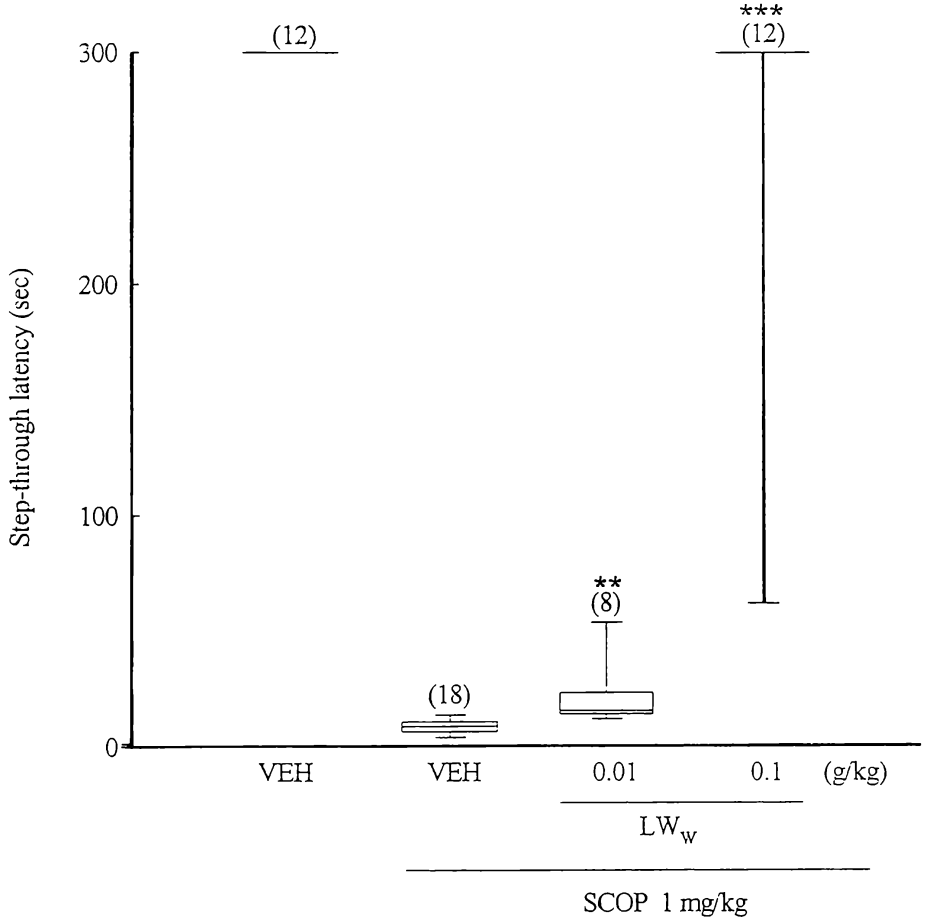

Fig. 1. Effects of two weeks consecutive administration of LW_W on the SCOP－induced learning acquisition impairment of passive avoidance response in rats. Each column and the center line in the column represent the 95% confidence interval and the median. ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ compared with the SCOP group.

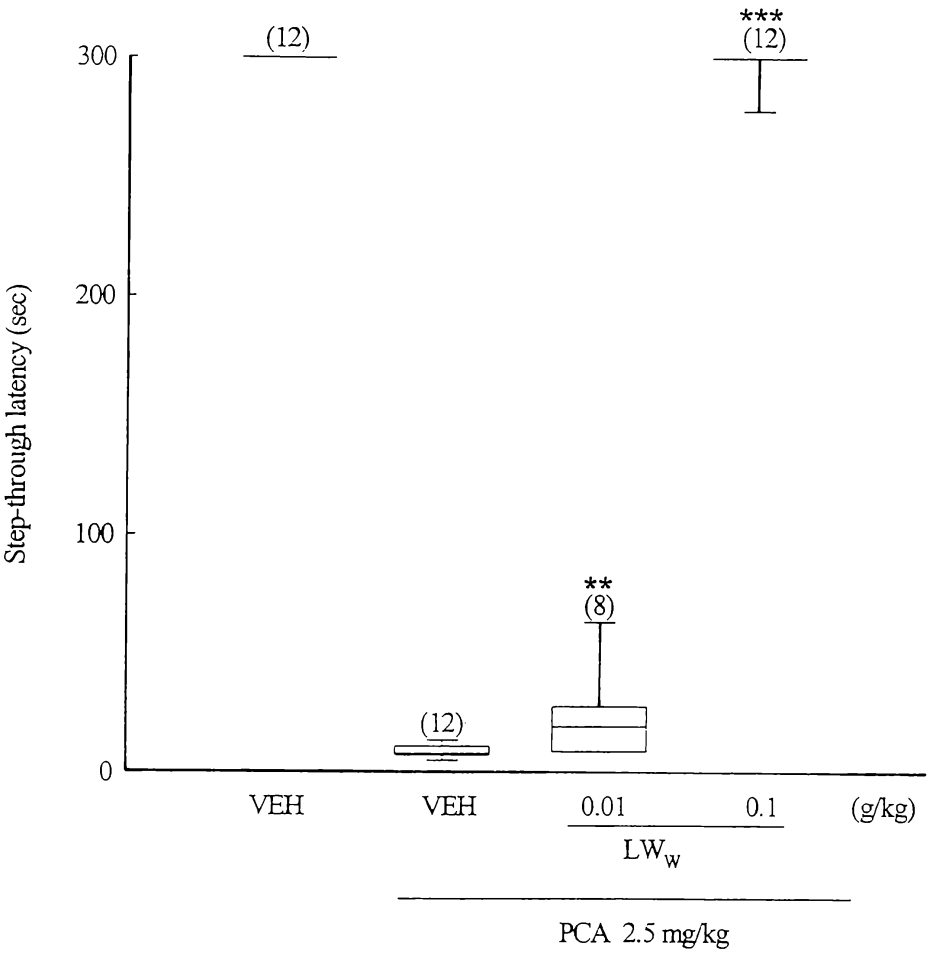

Fig. 2. Effects of two weeks consecutive administration of LW_W on the PCA－induced learning acquisition impairment of passive avoidance response in rats. Each column and the center line in the column represent the 95% confidence interval and the median. ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ compared with the PCA group.

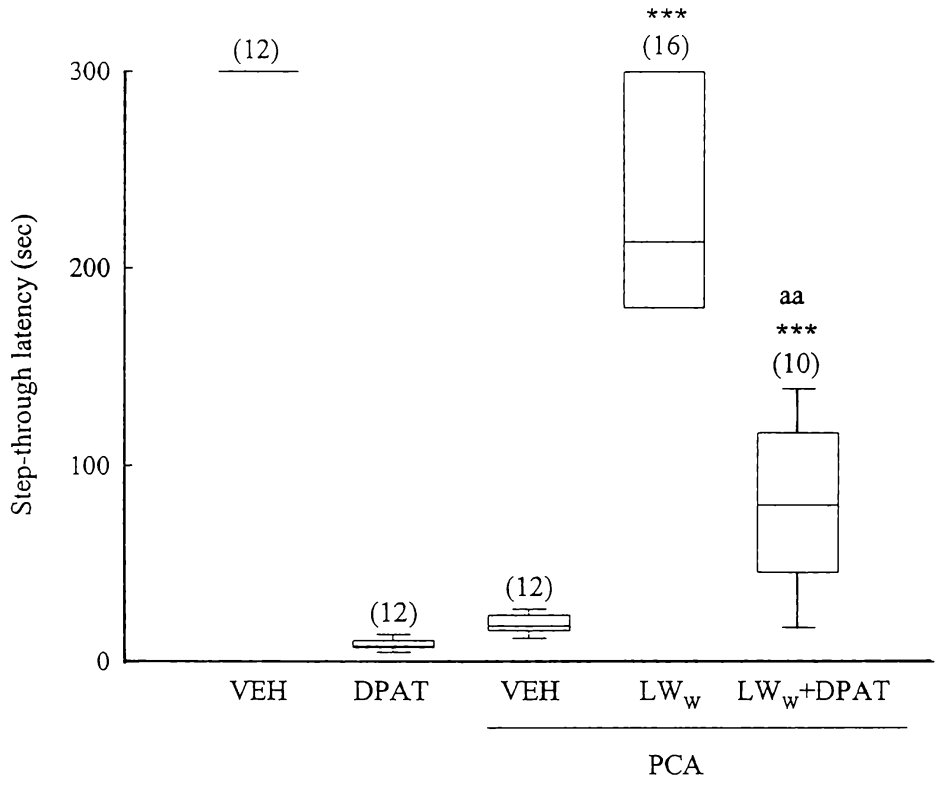

Fig. 3. Effect of 8 – OH – DPAT (DPAT) on two weeks consecutive administration of LW_W induced recovery from the PCA – induced learning acquisition impairment of passive avoidance response in rats. Each column and the center line in the column represent the 95% confidence interval and the median. ***$P < 0.001$ compared with the PCA group, aa $P < 0.01$ compared with the PCA in combination with LW_W group.

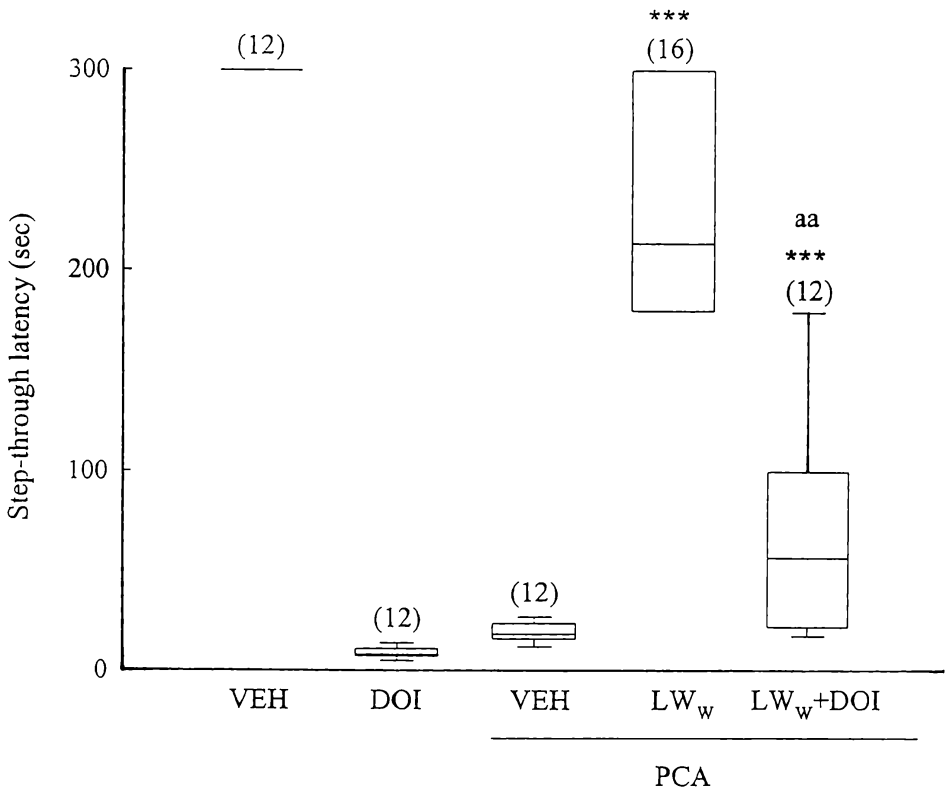

Fig. 4. Effect of DOI on two weeks consecutive administration of LW_W – induced recovery from the PCA – induced learning acquisition impairment of passive avoidance response in rats. Each column and the center line in the column represent the 95% confidence interval and the median. ***$P < 0.001$ compared with the PCA group, aa $P < 0.01$ compared with the PCA in combination with LW_W group.

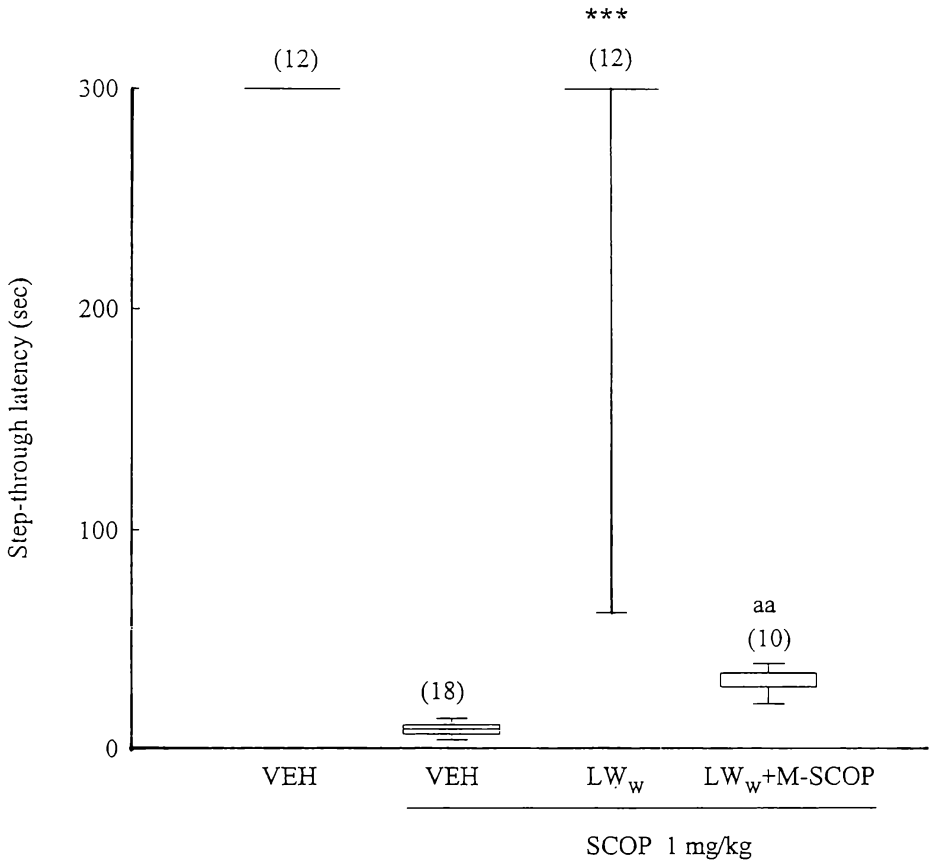

Fig. 5. Effect of M－SCOP on two weeks consecutive administration of LW_W － induced recovery from SCOP－induced learning acquisition impairment of passive avoidance response in rats. Each column and center line in the column represent the 95% confidence interval and the median. ***P＜0.001 compared with the SCOP group. aa P＜0.01 compared with the SCOP in combination with LW_W group.

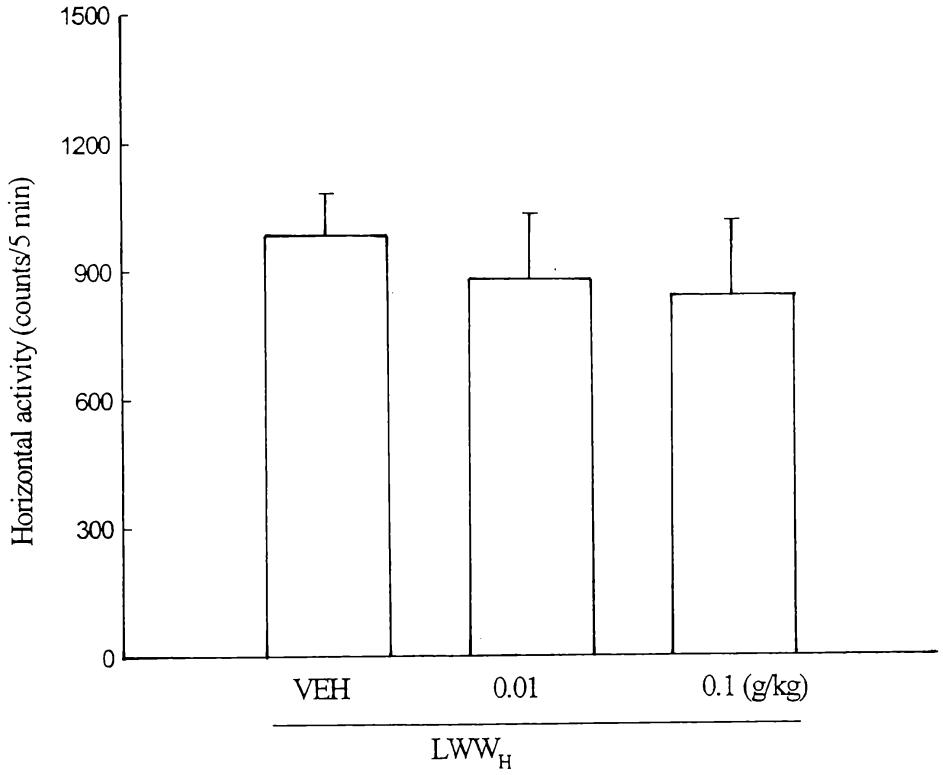

Fig. 6. Effect of two weeks consecutive administration of LW_W on the locomotor activity in rats.

Tab. 1. Effect of two weeks consecutive administration of LW_W on electric foot-shock in rats.

Drug	Dose(g/kg)	Threshold	
		Flinch	Vocalization
VEH	-	0.75±0.03	0.88±0.01
LW_W	0.01	0.77±0.02	0.88±0.01
	0.1	0.79±0.01	0.87±0.01

The result are expressed as mean ± S.E.N=6.

Effects of Liu-Wei-Di-Huang-Wan after long-term consecutive treatment on inhibitory avoidance response in rats

Ming-Tsuen Hsieh, Chi-Rei Wu,
Sung-Jen Cheng, Li-Wei Lin, Fan-Hsiu Tsai
Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences,
China Medical College

In present study we aimed to investigate the attenuating effects of LW_W on various drugs (SCOP and PCA) - induced memory impairment in the passive avoidance task. Moreover, the effect on motivational or motor systems can in turn affect the acquisition of the avoidance response. We also investigated the motor activity and pain threshold of LW_W to separate the attenuating effect of LW_W on memory impairment from those on motivational or motor systems.

After two-week concurrent administration, LW_W at any dosage attenuated the SCOP- and PCA-induced acquisition impairment. Furthermore, the counteracting effect of LW_W on PCA-induced memory deficit was antagonized by 8-OHDPAT and DOI. M-SCOP also partially blocked the counteracting affect of LW_W on SCOP-induced memory deficit.

From our present data, it suggested LW_W at any dosage attenuated the SCOP- and PCA-induced acquisition impairment. LW_W at any dosage did not possessed sedative or analgesic activities, and the attenuating effects of it might be related to memory processes. The mechanism of the attenuating effects of LW_W on memory deficit was related to decreasing the serotonergic neuronal activity via 5-HT_{1A} and 5-HT_2 receptors, and activating the peripheral nervous systems.

Key words: Liu - Wei - Di - Huang - Wan; Passive avoidance task; scopolamine; *p*-chloroamphetamine